

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 12 月 4 日 (04.12.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/100421 A1

(51) 国際特許分類⁷: G01N 33/53, 33/543, 1/00, 35/02

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/06618

(22) 国際出願日: 2003 年 5 月 27 日 (27.05.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
60/383,731 2002 年 5 月 28 日 (28.05.2002) US

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): バイオストランドインク (BIO STRAND, INC.) [US/US]; 94588 カリフォルニア州 プリザントン ユニット 2 1 2 ウエストラス ポジタス ブールバード 5 6 7 3 CA (US).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): スティムボン

ドナルド アイ (STIMPSON, Donald I) [US/US]; 80102 コロラド州 ベンネット ノース シューメーカー ロード 6 1 4 0 CO (US). 田島 秀二 (TAJIMA, Hideji) [JP/JP]; 〒270-0025 千葉県 松戸市 中和倉 3 4 1-1 有限会社 ユニテック内 Chiba (JP).

(74) 代理人: 土橋 皓 (DOBASHI, Akira); 〒105-0001 東京都 港区 虎ノ門 1 丁目 1 7 番 3 号 第 1 2 森ビル 6 階 Tokyo (JP).

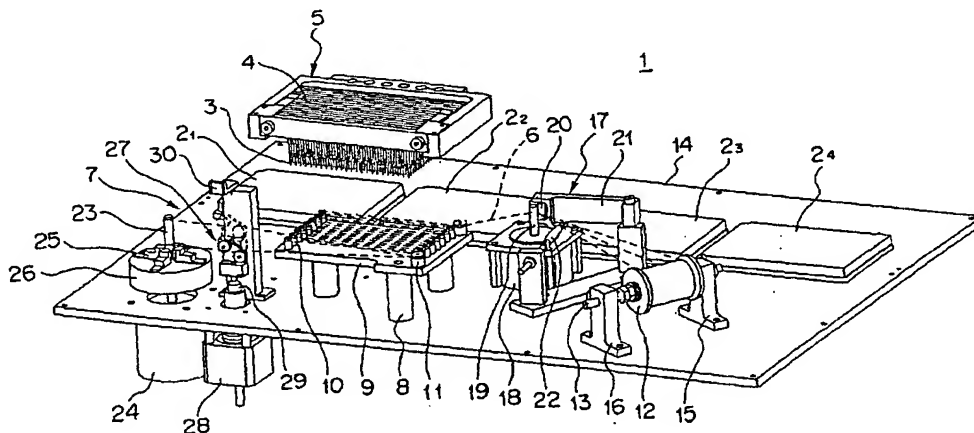
(81) 指定国 (国内): DE, JP, US.

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SPECIMEN DISTRIBUTING DEVICE, COATING PART MANUFACTURING METHOD, SPECIMEN DISTRIBUTING METHOD, AND SUBSTRATE ACTIVATING DEVICE

(54) 発明の名称: 試料配布装置、塗布部製造方法及び試料配布方法、並びに基体活性化装置



(57) Abstract: A specimen distributing device capable of efficiently and rapidly handling a large number of different specimens, a coating part manufacturing method, a specimen distributing method, and a substrate activating device, the specimen distributing device comprising one or more sets of storage parts formed of a plurality of storage parts for storing flow body containing specified specimens to be distributed to a substrate, a specimen supply part having a coating part in which two or more holding ends capable of holding the small amount of the flow body by immersing in the flow body stored in the storage parts are arranged according to the arrangement of the storage parts, and a moving part relatively moving between the substrate and the storage part and the coating part.

(57) 要約: 本発明は、多数の異なる検体を、効率的かつ迅速に取り扱うことができる試料配布装置、塗布部製造方法および試料配布方法、並びに基体活性化装置に関する。本発明は、基体に配布すべき所定試料を含有する流動体を収容する複数の収容部からなる1以上の収容部の組と、前記各収容部に収容された前記各流動体に浸すことによって少量の前記流動体を保持可能な2以上の保持端が、前記収容部の配列に応じて配列された塗布部を有する試料供給部と、前記基体および前記収容部と前記塗布部との間を、相対的に移動する移動部とを有するように構成する。

明細書

試料配布装置、塗布部製造方法及び試料配布方法、並びに基体活性化装置

5 技術分野

- 本発明は、試料配布装置、塗布部製造方法および試料配布方法、並びに基体活性化装置に係り、詳細には、多数の種々の試料の抽出および移送を可能にする試料配布装置、塗布部製造方法および試料配布方法、並びに基体活性化装置に関する。本発明は、例えば、核酸、タンパク質を配列したアレイを作成するために使用し、もしくは、コンビナトリアルケミストリーを実行する為の多数の異なる試料の混合、またはマルチウェルプレート形式で、標準的免疫検査の実行を行うこと等の種々の分野で用いられる。

背景技術

- 15 従来、ハイスループットのスクリーニングおよび遺伝子やタンパク質等のアレイの使用についての爆発的な増加は、多数の種々の試料の操作の必要性をもたらしている。特に、アレイの場合には、数千の異なる遺伝子検体が支持体上に配列されることが多い。この作業は、例えば、該検体が懸濁する流動体を収容する容器から、少量の流動体を拾い上げて、その流動体を表面に接触させる
- 20 こと、または、その流動体を他の液収容部内に分散させて混合することである。
- このような技術として、支持体上に生物学的試料からなるマイクロアレイを形成する方法および装置がある（特表平10-503841号公報、米国特許5807522）。この方法は、既知量の試薬を、規定量の液体を支持体上に導入するのに効果的な条件下で、毛管分配装置を支持体に打ち付けることによって、
- 25 選択された配列位置に分配する方法である。この方法は、選択された試薬を互いに離れて同一方向に広がる細長い部材によって形成され、一定量の試薬溶液を保持することができ、前記毛管流路中の水溶液がメニスカスを形成する先端領域を有する、細長い毛管流路を有する試薬分配装置に充填し、前記分配装置の先端を表面上の規定位置で支持体に対して軽く打ち付け、毛管流路中のメニ

スカスを壊すように衝撃を与え、選択された量、 $0.002 \sim 2 \mu\text{l}$ の溶液を表面上に付着させ、アレイが形成されるまで繰り返すものである。

また、サーマル・インクジェット法による検体液の配布を使用したアレイに基づいたハイブリダイゼーション検査を形成するものがあつた（特開平 11-187900 号公報、米国特許 6221653）。または、ピンまたはリング若しくは先端に細長い孔を有するピンを用いたものがあつた。

ところで、従来の方法では、アレイの生成を可能とするけれども、それらは、厳しい条件によって妨げられている。

すなわち、異なる試薬へ適用する場合に、それらを再使用可能とするには、洗浄が必要である。試薬のセットが変更される際に必要となる洗浄工程は、アレイを生成する際に、処理を遅らせるので、処理量を減少させるという問題点を有していた。加えて、もし、洗浄工程が完全でない場合には、同一チップの再使用の際、クロスコンタミネーションの可能性があるとこの問題点を有していた。

さらに、試薬として異なるタンパク質を扱う場合には、洗浄を行っても、タンパク質を完全に除去することができず、再使用ができないという問題点を有していた。

また、ピンおよび噴射要素は、それらをアレイ状に配列して組み立てる間、加圧滅菌されていないという問題点を有していた。

そこで、本発明は、以上の問題点を解決するためになされたものであり、その第 1 の目的は、多数の試料を、効率的かつ迅速に取り扱うことができる試料配布装置、塗布部製造方法および試料配布方法、並びに基体活性化装置を提供することである。

第 2 の目的は、製造が容易で、製造コストが低く使い捨て可能であつて、洗浄を必要とせず、コンタミネーションまたは物質の持ち越しの心配がない試料配布装置、塗布部製造方法および試料配布方法、並びに基体活性化装置を提供することである。

第 3 の目的は、該装置製造の際に、滅菌状態で製造することができる信頼性の高い試料配布装置、塗布部製造方法および試料配布方法、並びに基体活性化

装置を提供することである。

第４の目的は、多数の試料を配列したアレイを、効率的かつ迅速に製造することができる試料配布装置、塗布部製造方法および試料配布方法、並びに基体活性化装置を提供することである。

5

発明の開示

以上の技術的課題を解決するために、第１の発明は、基体または収容部に配布すべき所定試料を含有する流動体を収容可能な複数の収容部からなる１以上の収容部の組と、前記各収容部に収容された前記各流動体に浸すことによって
10 少量の前記流動体を保持可能な２以上の保持端が、前記収容部の配列に応じて配列された塗布部を有する試料供給部と、前記基体および前記収容部と前記塗布部との間を、相対的に移動する移動部とを有する試料配布装置である。

ここで、「所定試料」には、例えば、核酸、タンパク質、糖等の生体低分子または生体高分子等の物質を含む。「流動体」には、液体のみならず、粘性を持った半流動体をも含む。
15

「保持端」は、少量の液体等の流動体を保持可能な機能をもつ端部である。保持端の形状は、対象となる基体の形状や特性に応じて定まるものである。例えば、基体が糸状、紐状等の細長形状の場合には、略Ｊ字状、略ｖ字状、または略「＜」状等のフック状が好ましい。フック状とは、横方向または上方向に
20 拡開するとともに、基体と流動体との接触時において基体の長手方向に沿って相対的に移動可能となるように開いている形状をいう。

該保持端が該フック状に形成されることによって、基体と流動体との接触または塗布は、該保持端を前記基体に対して上昇させまたは横方向に移動することによって行われ、また、基体と保持端の流動体とが接触した状態での相対的な移動、特に、基体の経路に沿った走行が自由にできることになる。
25

また、前記保持端は上方向または横方向に拡開するものであるため、前記流動体の保持能力が高く、保持された比較的豊富な液量を用いて、前記細長形状の基体の全周囲と流動体とを接触させて、該基体上の単に一方向によって定まるラインに対してではなく、無数の方向によって定まる曲面に沿った全周囲に

において 3 次元的に塗布することができる。

一方、基体が平坦な平面状の場合には、例えば、孔またはスリットをもつ略 L 字状が好ましい。保持端がこれらの形状をもつことによって、その加工を容易化する。

- 5 「収容部の組」は、例えば、2 以上のウェルを有するマイクロプレートである。
「多数」とは、好ましくは、例えば、48 個、96 個、384 個、1536 個等である。
これらのウェルが、各々 6 行×8 列、8 行×12 列、16 行×24 列、32 行×48 列等のマトリクス状に配列されたものが好ましい。

- 「少量」とは、例えば、約 0.01 μ リットルから約 100 μ リットル、好ましくは
10 約 1 μ リットルのオーダーである。前記保持端が保持できる液体量、すなわち、
基体に塗布されるべき溶液の量は、該保持端の形状および大きさによって定まる。
例えば、基体が細長形状の場合に用いるフック状の保持端では、基体に沿った保持端の幅とその保持端の高さまたは深さにより定まる。保持端の高さまたは深さは、前記基体の径を超える大きさが好ましい。また、孔やスリットが
15 設けられた保持端では、該保持端を構成するシート状物質の厚さおよび前記孔やスリットの面積によって決定することができる。

- 「試料の配布」は、基体のみならず、収容部に対しても行うことができる。
配布は、塗布部の保持端に保持されている試料と基体または各収容部若しくは該収容部に収容されている液体とを接触させることによって行う。塗布は静止
20 した状態または移動する状態での前記保持端との接触に相当する。また、接触時間は、瞬間的の場合または有限の場合がある。接触の移動距離、接触時間を調整することによって、配布量および配布面積を調整することができる。静止した状態で行う塗布は斑点状に付けるスポッティングに相当する。

- また、流動体が、前記保持端以外の、保持端に隣接する領域に付着すること
25 を防止するために、高分子コーティング、特にテフロンまたはシリコンで表面を被覆して疎水性の性質を加えるのが好ましい。

前記保持端が設けられた塗布部は、薄板状またはシート状の素材を加工することによって形成するのが好ましい。このような素材としては、例えば、ポリカーボネイト（透明で熱可塑性の物質）、ポリビニールアセテート、ポリエチレ

ン、ポリプロピレン、ポリサルフォン、ポリビニリデン2フッ化物、テフロン
のようなプラスチック、金属、セルロシックスで作られた厚さが $1 \sim 10^3 \mu\text{m}$
(0.0001~0.1インチ)のオーダー、好ましくは、約 $10 \sim 10^2 \mu\text{m}$
(0.001~0.01インチ)のオーダーの厚さであり、典型的には、12.
5 $7 \mu\text{m}$ (0.005インチ)の厚さである。薄板状の素材を用いるのは、使い捨て
可能とするためである。すなわち、低コストで、打ち抜き、切断および折り
曲げ工程による塗布部を大量生産に使用できるので、薄いシート状の物質が好
ましいからである。

「基体」は、前記試料を含有する流動体を塗布して配布する対象物の1つであ
10 って、プレート状のチップ、紐、糸状の細長形状のもの、多数のウェルが設け
られたマイクロプレート、または、1組の収容部であっても良い。配布された
流動体に含有する試料が配列されるためには、該基体自体が、試料を保持する
性質、例えば、多孔質、凹凸性、発泡性等の浸潤性等の性質または容器のよう
な液体保持性をもつ必要がある。また、該基体は、前記保持端の配列に応じて
15 塗布可能に配置されている必要がある。前記試料とその配布位置とを対応付け
るようにして、各種の検査を行うことが可能である。該基体には、生物学的に
活性化された分子がその多孔層等に配布または固定されているのが好ましい。
前記細長形状の基体としては、例えば、ナイロンミシン糸、または、細径の釣
り用のスポーツの分野で使用される縫りのないモノフィラメントのライン等の
20 繊維状物質である。

第1の発明によれば、保持端を、配布すべき試料を含有する流動体を収容し
ている収容部に浸すだけで、保持端に前記流動体を保持させ、該保持端にある
該流動体に基体を接触させることによって基体上に試料を含有する流動体を配
布することができる。したがって、簡単な構造および簡単な制御で安価にDN
25 Aチップ等のような、試料を効率的に多数配列したアレイを大量に製造するこ
とができる。

第2の発明では、前記塗布部は、前記試料供給部に対して着脱自在に設けら
れた試料配布装置である。

第2の発明によれば、塗布部を着脱自在に取り付けるようにして、使用済み

の塗布部を順次新しい塗布部と入れ替えることができるようにしているので、クロスコンタミネーションを防止しながら、多数の試料の配布を行うことができる。なお、塗布部は安価に製造可能なので、処理コストを削減することができる。

- 5 第3の発明は、前記基体が糸状、紐状等の細長形状に形成されている場合には、該基体を前記保持端に保持されている流動体と接触可能となるように、前記保持端の配列に応じて定まる経路に沿って張力を加えて配置する基体供給部を有し、前記移動部は、前記保持端を前記基体に対して相対的に移動する塗布移動部とを有する試料配布装置である。

- 10 ここで、前記「基体供給部」は、細長形状の基体を配置するものである。

細長形状の基体に対して塗布を行う場合には、配布位置の近傍にある該基体の全周が保持端に保持されている流動体に漬かるように接触するのが好ましい。したがって、保持端の形状は、フック状に拡開するのが好ましい。そのための液量は、基体の径によって定められる。

- 15 「相対的に移動」であるから、基体を固定させ、保持端のみを基体に沿って移動する場合、基体を移動させ、保持端は基体に沿っては移動しない場合、基体と保持端との双方を移動させる場合がある。基体を固定させ、保持端のみを基体に沿って移動させる場合は、基体供給装置の構造が簡単になるという利点がある。基体を移動させて保持端を基体に沿っては移動しない場合には、塗布
20 部の構造が簡単化させることができる。基体と保持端の双方を移動させる場合については、第4の発明に相当する。

- 第3の発明によれば、細長形状に形成された基体に対して、一斉に接触可能となるように、前記塗布部の配列に応じて定まる経路に沿って張着し、該経路に沿って保持端を前記基体に対して相対的に移動させることによって、容易か
25 つ効率的に試料の配布を行うことができる。

第4の発明は、前記基体供給部は、前記基体が前記経路に沿って走行可能であるように張力を加えて該基体を配置し、前記移動部は、該基体を該経路に沿って走行させる走行駆動部を有する試料配布装置である。

該「基体供給部」は、例えば、上流側にある繰出しリールまたはローラから

下流側にある巻取りリールまたはローラまでの間を所定経路に沿って、走行可能に張力を加えて配置する。該リールまたはローラ間には、さらに、別のローラが前記経路に沿って所定間隔で設けられる場合がある。また、基体に張力を与え、または走行させるために、少なくとも、最上流側および最下流側にある
5 前記リールまたはローラには、これらに回転力を与えるためのモータが設けられている。

静止状態の基体に張力を与えるには、例えば、最上流側にあるリールまたはローラを停止して、最下流側にあるリールまたはローラに小さな回転力を与えることによって実現することができる。また、走行状態の基体に張力を与える
10 には、例えば、最上流側にあるリールまたはローラに基体を走行方向に進めるような回転力を与えると同時に、最下流側にあるリールまたはローラに前記回転力よりもやや大きな回転力を与えることによって実現することができる。

第4の発明によれば、細長形状に形成された基体に対して、一斉に接触可能となるように、前記塗布部の配列に応じて定まる経路に沿って張着し、該経路
15 に沿って該基体を走行可能に設けている。したがって、基体の走行と、塗布部の移動とを組み合わせることによって、確実に、かつ、より一層容易かつ効率的に試料の配布を行うことができる。

第5の発明は、前記塗布部は、2以上の前記保持端が所定間隔を開けて櫛状に配列された櫛状塗布部である試料配布装置である。好ましくは、該櫛状塗布
20 部は、薄板状またはシート状部材から一体に形成する。

ここで、「所定間隔」は、使用する1組の収容部の隣接する収容部間の間隔、例えば、マイクロプレートのウェル間の間隔または基体上の隣接する試料間の間隔を考慮して決定される。

第5の発明によれば、複数の保持端を一斉に基体と接触することができるので、試料の配布を効率的かつ迅速に行うことができる。
25

第6の発明は、前記塗布部は、2以上の前記保持端が所定間隔を開けてマトリクス状に配列されてマトリクス状塗布部であり、前記基体供給部は、前記基体を、前記マトリクスの行方向に、または／および列方向に沿って縫うように張力を加えて配置する試料配布装置である。ここで、前記マトリクス状塗布部

は、例えば、前記櫛状塗布部を複数列に設けることによって、複数のマトリクス状塗布部を組み合わせることによって、または前記塗布部を個々にマトリクス状に配列することによって形成する。前記基体供給部に配置された前記基体を前記マトリクスの行方向にまたは／および列方向に沿って縫うように走行可能とするものであっても良い。

第6の発明によれば、複数の保持端を一斉に基体と接触することができるので、試料の配布を効率的かつ迅速に行うことができる。

第7の発明は、前記塗布部は、薄板状またはシート状部材で形成された2以上の塗布要素からなり、各塗布要素は、上下方向に細長形状または下方向に先細り形状に形成されたアーム部と、前記アーム部に対して上方向または側方向に拡開するように前記シート状部材を折り曲げられて形成された前記保持端とを有する試料配布装置である。

第7の発明によれば、塗布部をシートまたは薄板を用いて容易に作成することができる。したがって、塗布部の製造コストを引き下げ、使い捨て可能な塗布部を提供することができる。

第8の発明は、前記塗布部は、薄板状またはシート状部材で形成された2以上の塗布要素からなり、各塗布要素は、上下方向に細長形状または下方向に先細り形状に形成されたアーム部と、孔またはスリットが形成された前記保持端とを有する試料配布装置である。ここで、該保持端は、孔またはスリットが形成された部分が、前記アーム部の軸方向に対して曲げられていても良い。

第8の発明によれば、塗布部をシートまたは薄板を用いて容易に作成することができる。したがって、塗布部の製造コストを引き下げ、使い捨て可能な塗布部を提供することができる。

第9の発明は、前記塗布部は、2以上の前記塗布要素からなり、各塗布要素は、前記収容部の開口部に嵌合して該収容部を密閉可能とする蓋部と、該蓋部の下側に設けられ、該蓋部によって、前記収容部を密閉した際に、前記各収容部内に収容される保持端とを有するものである試料配布装置である。

第9の発明によれば、収容部内に予め作成した試料を収容する代わりに、該収容部内で試料の作成を効率的に行うことができる。したがって、全体として

の処理の効率化、迅速化または一貫性を図ることができる。また、蓋部によって、前記収容部を密閉するようにしているので、液体の蒸発を防止することができる。

第10の発明は、前記基体供給部は、該基体に配布されるべき試料の基体上
5 の配布位置の間隔と同一または整数倍の間隔で基体の配布位置間でのみ接触する尖った先端をもつ複数の歯をもつ歯車状のローラを有し、該ローラに前記基体が掛け渡されて設けられた試料配布装置である。

第10の発明によれば、前記配置機構に、該基体に塗布されるべき試料の基体上の配布位置の間隔と同一の間隔で基体の配布位置間でのみ接触する尖った
10 先端をもつ複数の歯を有している歯車状のローラを設けている。したがって、直接ローラが前記配布位置と接触しないので、クロスコンタミネーションを防止することができる。

第11の発明は、矩形状の薄板またはシートの一縁部に平行な直線に沿って該縁部近傍を前記薄板またはシートの平面に沿った方向または該平面の法線方向に
15 拡開するように折り曲げる折曲工程と、複数の保持端およびアーム部を形成するように、折り曲げた前記薄板またはシートを切断する切断工程とを有する塗布部製造方法である。

第11の発明によれば、塗布部をシートまたは薄板を用いて容易に作成することができる。したがって、塗布部の製造コストを引き下げ、使い捨て可能な
20 塗布部を提供することができる。

第12の発明は、前記切断工程は、折り曲げた前記薄板またはシートについて、前記保持端が完全に切り離されるように、または、保持端が所定間隔で櫛状に配列されるように切断する塗布部製造方法である。

ここで、「所定幅」は、基体上の配布位置の間隔および使用するマイクロプレートのウェル間の間隔を考慮して決定される。
25

第12の発明によれば、塗布部をシートまたは薄板を用いて容易に作成することができる。したがって、塗布部の製造コストを引き下げ、使い捨て可能な塗布部を提供することができる。

第13の発明は、基体または収容部に配布すべき所定試料を含有する流動体

を収容する複数の収容部からなる 1 以上の収容部の組に対して、前記収容部の配列に応じて配列された塗布部の 2 以上の該保持端を、相対的に移動させて前記流動体に浸すことによって、少量の前記各流動体を前記保持端に保持させる保持工程と、前記保持端と前記基体または前記収容部との間を相対的に移動して、前記保持端に保持されている前記流動体を、前記基体または 1 以上の収容部の組に配布する配布工程とを有する試料配布方法である。

第 1 3 の発明によれば、保持端を、配布すべき試料を含有する流動体を収容している収容部に浸すだけで、保持端に前記流動体を保持させ、該保持端にある該流動体に基体を接触させることによって基体上に試料を含有する流動体を配布することができる。したがって、簡単な構造および簡単な制御で安価に DNA チップ等の試料を、効率的に多数配列したアレイを大量に製造することができる。

第 1 4 の発明は、前記方法は、使用した前記塗布部を除去して、新しい塗布部と入れ替えて用いる再生工程を有する試料配布方法である。

第 1 4 の発明によれば、塗布部を着脱自在に取り付けるようにして、使用済みの塗布部を順次新しい塗布部と入れ替えることができるようにしているので、クロスコンタミネーションを防止しながら、多数の試料の配布を行うことができる。なお、塗布部は安価に製造可能なので、処理コストを削減することができる。

第 1 5 の発明は、前記塗布工程は、前記基体が糸状、紐状等の細長形状である場合には、前記保持端に保持されている流動体と接触可能となるように前記保持端の配列に応じて定まる経路に沿って張力を加えて配置された基体に沿って相対的に前記保持端を移動させる移動工程を有する試料配布方法である。

「基体に沿って相対的に移動」であるから、基体を固定させ、保持端のみを基体に沿って移動する場合、基体を移動させ、保持端は基体に沿っては移動しない場合、基体と保持端との双方を移動させる場合がある。基体を固定させ、保持端のみを基体に沿って移動させる場合は、基体供給装置の構造が簡単になるという利点がある。基体を移動させて保持端を基体に沿っては移動しない場合には、塗布部の構造が簡単化させることができる。基体と保持端の双方を移動

させる場合については、第 16 の発明に相当する。

第 15 の発明によれば、細長形状に形成された基体に対して、一斉に接触可能となるように、前記塗布部の配列に応じて定まる経路に沿って張着し、該経路に沿って前記保持端を該基体に沿って相対的に移動させるようにしている。

5 したがって、容易かつ効率的に試料の配布を行うことができる。

第 16 の発明は、前記移動工程は、前記基体に張力を加えて前記経路に沿って走行させる走行工程を有する試料配布方法である。

第 16 の発明によれば、細長形状に形成された基体に対して、一斉に接触可能となるように、前記塗布部の配列に応じて定まる経路に沿って張着し、該経路に沿って該基体を走行可能に設けている。したがって、基体の走行と、塗布部の移動とを組み合わせることによって、確実に、かつより一層容易かつ効率的に試料の配布を行うことができる。

第 17 の発明は、前記走行工程は、前記塗布部が 2 以上の前記保持端を所定間隔を開けて櫛状に配列されているものである場合には、前記基体は、該配列
15 方向に沿った経路に沿って走行する試料配布方法である。

第 17 の発明によれば、複数の保持端を一斉に基体と接触することができるので、試料の配布を効率的かつ迅速に行うことができる。

第 18 の発明は、前記走行工程において、前記塗布部が、2 以上の保持端が所定間隔を開けてマトリクス状に配列されたものである場合には、前記基体は、
20 相当する前記マトリクスの行方向または列方向に沿って、行間または列間を縫うようにして走行する試料配布方法である。

第 18 の発明によれば、複数の保持端を一斉に基体と接触することができるので、試料の配布を効率的かつ迅速に行うことができる。

第 19 の発明は、前記保持工程の後、前記保持端を他の 1 以上の収容部の組
25 に相対的に移動させて、前記各収容部に収容されている流動体に浸すことによって、前記保持端に保持されている流動体を、他の流動体と混合し、希釈化し、または変更する工程を有する試料配布方法である。

第 19 の発明によると、前記保持端による塗布が開始される前に、該保持端に保持されている流動体を、他の流動体と混合し、または希釈化し、または、

変更することができる。したがって、活性化化学において、固定化前に、試薬の「最後の瞬間の」追加からの利益を受けることができる。特に、細胞やバクテリアの内容を固定化しようとする場合には、基体へ塗布する前に溶解することができる。

- 5 第20の発明は、1種または2種以上の各種試料が配布された糸状、紐状等の細長形状の基体が内部を走行可能に貫通する管と、該管の形状によって定まる基体の経路に沿って、走行可能に張力を加えて配置する基体供給部と、該基体供給部を駆動して前記管を通して前記基体を走行させる走行駆動部とを有するとともに、該管はその内部に活性化用溶液が収容可能となるように該管の両
10 端部が上方向に湾曲して形成された基体活性化装置である。

- 第20の発明によれば、前記管は、活性化用溶液を収容する一種の容器のように形成されている。そのため、基体が通過する際に前記活性化用溶液と接触することができる。したがって、本装置によれば、前記基体の活性化が可能であり、長い時間、基体を前記容器に浸すことができる。また、前記配置機構により該基体に張力を加え、該基体の縫れを防止しながら走行させることができる。したがって、簡単な機構で、基体を確実に活性化することができる。
- 15

図面の簡単な説明

- 図1は、本発明の第1の実施の形態に係る試料配布装置の全体斜視図である。
20

図2は、本発明の第1の実施の形態に係る試料配布装置の全体斜視図である。

図3は、本発明の第1の実施の形態に係る塗布部を示す分解斜視図である。

図4は、本発明の第1の実施の形態に係る櫛状塗布部の例を示す図である。

- 25 図5は、本発明の第1の実施の形態に係る塗布部の動作説明図である。

図6は、本発明の第2の実施の形態に係るマトリクス状塗布部および基体供給装置を示す図である。

図7は、本発明の第3の実施の形態に係るマトリクス状塗布部を示す図である。

図 8 は、本発明の第 4 の実施の形態に係るマトリクス状塗布部およびマイクロプレートを示す図である。

図 9 は、本発明の第 5 の実施の形態に係る基体活性化装置を示す図である。

5 発明を実施するための最良の形態

本発明の実施の形態に係る試料配布装置、塗布部製造方法および試料配布方法並びに基体活性化装置について、図面に基づいて説明する。本実施の形態の説明は、特に指定のない限り、本発明を制限するものと解釈してはならない。

図 1 は、第 1 の実施の形態に係る試料配布装置 1 の略全体を示す

- 10 該試料配布装置 1 は、多重試料を同時に扱う為に用いるものであって、所定試料、例えば、多数の抽出された DNA を含有する液体を収容する多数のウェルがマトリクス状（ 24×16 ）に配列された複数の（この例では 4 個の）マイクロプレート 2_1 、 2_2 、 2_3 、 2_4 と、前記マイクロプレート 2_1 、 2_2 、 2_3 、 2_4 のウェルに収容された前記液体に浸すことによって少量の前記液体を保持
15 可能な 2 以上の保持端であるフック 3 が、前記ウェルの配列に応じて、所定の間隔を開けてマトリクス状に配列されたマトリクス状塗布部 4 を有する試料供給部 5 とを有している。

- さらに、該試料配布装置 1 は、前記所定試料を配布すべき紐状基体 6 を前記フック 3 に保持されている液体と接触可能となるように、前記フック 3 の配列
20 に応じて定まる経路に沿って走行可能に張力を加えて配置する基体供給部 7 を有している。

- 前記紐状基体 6 は、多孔性表面層をもった紐であって、生物学的に活性化された分子がストリングの多孔層に固定されている。該材料成分は、多孔性層に機械的強度を提供する。該紐状基体 6 としては、例えば、ナイロンミシン糸の
25 ラインが使用されている。

前記基体供給部 7 は、支持柱 8 によって支えられた基体用テーブル 9 と、該基体用テーブル 9 に回転可能に取り付けられた 15 個の小径ローラ 10 および 2 個の大径ローラ 11 とを有している。前記紐状基体 6 は、これらの 17 個のローラ 10、11 によって、前記マトリクス状塗布部 4 の全フック 3 と接触可

能となるように、前記マトリクスの行方向（または列方向）に沿って、縫うように走行可能に掛け渡されている。

したがって、前記小径ローラ 10 の径は、前記マイクロプレート 2₁、2₂、2₃、2₄ の隣接するウェル間の間隔または前記フック 3 間の間隔に応じて定め
5 られている。また、前記各ローラ 10、11 は、先端が尖った複数の歯がローラの外周に沿って設けられた歯付ローラであって、該歯の先端は、前記紐状基体 6 の前記試料の配布位置の間隔と同一またはその整数倍の間隔で該紐状基体 6 と接触するように設けられるとともに、前記基体 6 の配布位置間でのみ接触するように、前記基体 6 が該ローラに掛け渡されているのが好ましい。

10 該基体用テーブル 9 の上流側には、前記紐状基体 6 を供給する繰出しリール 12 と、プレート 14 に平行に設けた該繰出しリール 12 の水平軸 13 と、該繰出しリール 12 を軸支する固定支持部 15 と、可動支持部 16 とを有している。これによって張力の制御を容易にしている。また、該繰出しリール 12 と、前記大径ローラ 11 との間には、フィードローラ機構 17 が設けられている。
15 該フィードローラ機構 17 は、フィードモータ 18 と、該フィードモータ 18 によって駆動される回転軸 19 と、該回転軸 19 に圧設させたローラ 20 と、該ローラ 20 を回転可能に保持し、それ自身回転可能に保持されているアーム 21 と、前記ローラ 20 と前記回転軸 19 との間の圧力を調節することによって、該ローラ 20 と回転軸 19 に挟まれて走行する紐状基体 6 の張力調整する
20 ロッド状部材 22 とを有している。

前記基体用テーブル 9 の下流側には、前記紐状基体 6 を巻き取る巻取りリール 23 と、該巻取りリール 23 を回転駆動させる巻取り用モータ 24 と、押え部 25 が必ず同心となる機構をもつチャック 26 と、巻取り案内機構 27 とを有する。該巻取り案内機構 27 は、巻取り案内用リニアモータ 28 と、該モータ 28 によって、上下方向に駆動されるアクチュエータ 29 と、該紐状基体 6 を切断するためのカッター 30 とを有している。
25

さらに、本試料配布装置 1 は、前記塗布部 4 を前記紐状基体 6 が配置された前記テーブル 9 に対して、上下方向および水平方向に移動可能とする図示しない塗布移動部を有し、前記フィードモータ 18 および前記巻取り用モータ 24

は、前記走行駆動部に相当し、該塗布移動部および走行駆動部は、前記移動部に相当する。前記塗布移動部としては、例えば、該塗布部 4 を把持して移動するロボットアームが好ましい。

図 2 は、前記塗布部 4 を下方に移動させて、前記紐状基体 6 と、前記フック 3 に保持されている液体とを接触させた状態を表す。

図 3 は、前記マトリクス状塗布部 4 を詳細に示すものである。

該マトリクス状塗布部 4 は、全体としてシート状部材で形成され、前記フック 3 およびアーム部 3 2 が設けられた塗布要素 3 0 が多数、この例では、16 本が櫛状に配列された櫛状塗布部 3 1 が、全部で 24 枚配列され、全体として
10 該塗布要素 3 0 が 16 行×24 列のマトリクス状に配列されている。前記シート状部材としては、例えば、透明なプラスチック等で形成するのが好ましい。

前記塗布要素 3 0 は、下方向に先細り形状に形成されたアーム部 3 2 と、該アーム部 3 2 の下端に、該アーム部 3 2 に対して上方向に拡開するように前記シート状部材を折り曲げて形成されたフック 3 とを有するものである。

15 前記櫛状塗布部 3 1 は、該アーム部 3 2 の上側で、取付用スペーサ 3 3 に接着剤によって取り付けられている。前記アーム部 3 2 の形状、長さ等は、(1) 前記ロボットアームの能力 (ergonomics)、(2) 検体が塗布される基体、および (3) 分配されるべき物質を保持するフック 3 と適合するように選ばれる。

前記フック 3 は、特定の保持機能を遂行し、かつ分注されるべき液体の特定の
20 量を保持するように設計される。この例では、前記塗布要素 3 0 は、ポリカーボネイト等の厚さが約 200 ミクロンのプラスチックの薄板状部材で形成され、前記アーム部 3 2 は、下方向に先細り形状または逆三角形状に一体的に形成され、前記フック 3 は、例えば、略 V 字状に上方向に拡開するように折り曲げられている。そのため、該塗布要素 3 0 は、全体として、側方から見れば略
25 J 字状に形成されている。

各櫛状塗布部 3 1 は、所定の厚さをもつ 24 枚の細い薄板状の取付用スペーサ 3 3、3 4 に接着剤または二重粘着テープ等で取り付けられている。該取付用スペーサ 3 3、3 4 は、その両端近傍に貫通孔 3 5、3 6 が設けられている。該各貫通孔 3 5、3 6 を貫いて肩ボルト 3 7、3 8 が設けられている。前記櫛

状塗布部 31 が前記取付用スペーサ 33、34 に対して着脱自在に取り付けられるように、前記接着剤は、取付後も接着剤が容易に除去可能となるものが好ましい。

さらに、これらの各取付用スペーサ 33、34 を束ねて、図示しない塗布移動部に連結して前記塗布部 4 を移動可能とするアダプター 39 が設けられている。該アダプター 39 は、全体が略「コ」の字状に形成され 2 つの側部 40 と、中央部 41 とからなっている。該側部 40 には、前記取付用スペーサ 33、34 を載置するために、その側部の下側で内側に向かってやや突出するように縁部 42 が設けられている。また、前記中央部 41 には、前記肩ボルト 37、38 と螺合して、前記取付用スペーサ 33、34 を固定する螺子孔 43、44 を有している。また、符号 45 は、前記櫛状塗布部 31 の浮き上がりを防止するための押え部である。

図 4 (a) は、他の例に係る櫛状塗布部 46 を示すものである。該櫛状塗布部 46 は、8 個の塗布要素 47 をもち、該塗布要素 47 は、逆三角形ではなく、細長いアーム部 48 と、該アーム部 48 の下端に設けられた略「v」字状のフック 49 を有する。

図 4 (b) は、さらに他の例に係る櫛状塗布部 50 を示すものである。該櫛状塗布部 50 は、8 個の塗布要素 51 をもち、該塗布要素 51 は、細長いアーム部 52 と、該アーム部 52 の下端に設けた保持端としての略「>」状のフック 53 をもつものである。

図 4 (c) は、さらに他の例に係る櫛状塗布部 54 を示すものである。該櫛状塗布部 54 は、紐状基体 6 ではなく、図示しない平面状の基体に、試料を配布するために用いるものであって、8 個の塗布要素 55 をもち、該塗布要素 55 は、下方向に先細りに、曲線状に形成されたアーム部 56 と、該アーム部 56 の下端に設けた略 L 字状に曲げられた保持端 57 とを有している。該保持端 57 には、スリット 58 が設けられている。

続いて、図 4 (a) および図 4 (b) に示した櫛状塗布部 46、50 の製造工程を説明する。

ポリカーボネイトでできた約 200 ミクロンの厚さの長方形のシートを巻

取り原料から切り出す。該シートの1縁部の近傍にあつて該縁部に平行な直線に沿って該シートを折り曲げる。金属の定規がこのようなまっすぐな折り曲げを作るのに適している。また、「箱折り」と呼ばれるシートを折り曲げるための道具が役に立つ。

- 5 定規を用いて折り曲げたプラスチック上を押すことによって、堅いフックを形成することができる。このやり方によれば、全ての塗布要素は、同時折り曲げによって、容易に配布を達成することができる。前記塗布要素を大きく形成する場合には、「C」締め金が役に立つ。

- 次に、前記薄板を切断して、アーム部およびフックからなる略「J」字状の
10 各塗布要素を作成する。その際、曲がった部分が下を向くように、シートを横たえるのが好ましい。鋭利なかみそりの歯と金属定規を使用して、切断を案内させ、前記フック側から開始する。一気に切断するのは難しいので、該塗布要素がプラスチック薄板から離れるまでかみそりの歯で数回切断するのが良い。なお、
図4(c)に示すような曲線を持つ場合には、手で切断するのは困難なので、
15 型を用いて作成するのが容易である。

- 図4(b)に示すように、「>」状のフックをもつ塗布要素を形成するには、金属定規を「J」状の前記塗布要素のフックの上に置いて、持ち上げて作成する。前記塗布部を作成する際に、型によって、プラスチックの薄板から打ち抜くことによって作成することも可能である。型を用いずに行うには、種々の形状に
20 レーザカッターを用いて切断することによって行うことも可能である。金属板上の「V」形状の溝および金属スタンプによって「>」形状の保持端を作ることができる。その該塗布要素の整列のためには、例えば、前記定規を全塗布要素の上に置き、その塗布要素の頂点を揃えて、適合する整列を得るために逆方向に曲げ、全塗布要素を一様な形状にする。

- 25 続いて、図5(a)に基づいて、前記紐状基体6に、本実施の形態に係る前記試料配布装置1の略「J」字状に形成された前記塗布要素30のフック3を用いて試料を配布する動作について説明する。

プラスチックで形成したフック3について最も興味のあることは、前記マイクロプレート2の各ウェルに収容された試料が懸濁する液に浸潤させることに

よって適当な量の液体、約 1 μ リットルを掬い上げることができる点である。そのためには前記フック 3 が浸潤させた場合に潜水するように十分な液体を必要とする。もし、ペトリ皿またはパラフィルムが前記フック 3 の横に押し付けられれば、ペトリ皿またはパラフィルムから 0.5 μ リットルの小滴をフックが掬い
5 上げることができる。

図示しない塗布移動部によって、前記マイクロプレート 2₁に移動して、各ウェルに浸すことによって、液体を前記各フック 3 に保持させる。該マトリクス状塗布部 4 は、図 2 に示すように、前記基体テーブル 9 に配置された前記紐状基体 6 の近傍に前記各塗布要素 30 が接近するまで下降させておく。なお、前
10 記フック 3 は、処理の必要に応じて他の図示しないマイクロプレートへの移動することもある。

次に、図 5 (b) に示すように、ステップ S 1 で、前記基体用テーブル 9 上で、前記ローラ 10、11 に掛け渡されて張力を加えて配置された紐状基体 6 が、前記フック 3 のやや上にくる状態に一斉に位置するように、前記フック 3
15 を紐状基体 6 に水平方向に移動接近させる。ステップ S 2 で、フック 3 が紐状基体 6 に出会うまで持ち上げられる。すると、ステップ S 3 で、該フック 3 に保持されている液体が前記紐状基体 6 の外面を浸すように接触する。その接触した状態を図 5 (a) に示している。その際、前記フック 3 は、前記紐状基体 6 に対し静止した状態で塗布している。

20 また、該塗布要素 30 の前記フック 3 が前記紐状基体 6 に接触した状態で、該紐状基体 6 の長手方向に沿って、前記塗布要素 30 を微小距離移動させて、用途に応じて塗布面積を広げることできる。なお、静止した状態は、配布すべき試料の種類、反応、用途等に応じて、所定時間、例えば、2～3 分間、持続させるようにしても良い。

25 ステップ S 3.5 で、該塗布要素 30 を、水平方向に前記紐状基体 6 から離間するように微小距離分移動させた後、ステップ S 4 で、前記塗布要素 30 と前記紐状基体 6 との間を離間した状態で、前記塗布要素 30 を下降する。本実施の形態によれば、各塗布要素 30 と、既に塗布がされた前記紐状基体 6 との間を離間した状態で、該塗布要素 30 を前記基体 6 から下降させるようにしてい

るので、相互の接触の可能性を低減しクロスコンタミネーションを確実に防止することができる。ステップS5で、該塗布要素30、したがって、前記マトリクス状塗布部4を、前記紐状基体6から遠ざける。

一方、図4(b)に示すような略「<」形状をもった前記フック53を有する塗布要素51を使用するためには、前記紐状基体6が前記フック53のやや上にくる状態に、該フック53を移動させる(「J」フックの場合も同じ)。

前記塗布要素51を紐状基体6の方に向かってもってくると、そのアーム部52が曲がるにつれて、前記フック53が適所ではじかれ前記紐状基体6と接触する。あまりはじかれないように注意して、該フック53を前記紐状基体6に接近させておく。この方法では、紐状基体6と前記フック53との間での精密な整列を必要としない。また、前記フック53を適所で傾けることができるように、前記紐状基体6と接触した後に櫛状のフック53を上昇させることができる。この場合には、プラスチック・シートの厚さが重要である。厚さが厚いと曲げにくくなるが、剛性は高くなる。したがって、下側のアーム部52およびフック53は、薄いプラスチックを用い、上側のアーム部52等は厚いプラスチックが良い。

なお、塗布部の配列や前記保持端の形状が異なると、異なる動作が必要となる。

前記マトリクス状塗布部4の移動による、前記 $24 \times 16 = 384$ 箇所での塗布が終了すると、前記基体用テーブル9上に配置された塗布された長さ分の前記紐状基体6は、前記走行駆動部である巻取り用モータ24およびフィードモータ18を回転駆動させて、該経路に沿って走行し、前記巻取りリール23に巻き取られる。すると、塗布されていない紐状基体6が繰出しリール12から前記基体用テーブル9に新たに供給され、前述した処理工程により、新たに384箇所の塗布が行われることになる。

その際、前記塗布部4は、新たな塗布要素30を有するものと置き換えられる。該塗布要素30は、次のマイクロプレート2₂に收容されている試料が懸濁する液に浸され該液を保持して、前述した処理が行われることになる。以下、同様にして、マイクロプレート2₃、2₄について処理が順次行われることにな

る。

なお、前記基体 6 に張力を加えるには、前記巻取りリール 2 3 を駆動する巻取りモータ 2 4 の回転力を、前記フィードモータ 1 8 の回転力よりもやや大きくなるように制御することによっても実現することができる。

- 5 図 6 は、第 2 の実施の形態に係る試料配布装置 6 0 を示すものである。該試料配布装置 6 0 は、基体供給部 6 1 と、塗布要素 3 0 が 3 2 行×4 8 列 (= 1 5 3 6 個) のマトリクス状に各々配列された 2 台のマトリクス状塗布部 6 2 を有する試料供給部 6 3 とを有し、一度に 3 0 7 2 箇所、塗布が可能なものである。

- 10 図 6 に示すように、前記基体供給部 6 1 は、繰出しリール 6 4 と、巻取りリール 6 5 と、該リール間に前記紐状基体 6 の経路に沿って一定間隔で設けた 3 2 個のローラ 6 6 と、図示しない前記繰出しリール 6 4 および巻取りリール 6 5 を各々回転駆動するモータとを有するものである。該基体供給部 6 1 では、3 2 個の前記ローラ 6 6 を用いることによって、紐状基体 6 を実質的に 3 2 個
15 の列を形成するように配置したものである。

- 該紐状基体 6 は、繰出し用リール 6 4 から巻取り用リール 6 5 にまで走行可能に掛け渡されており、前述したように、前記モータによって糸が纏れないように張力が加えられている。また、該モータによって、前記紐状基体 6 の走行が可能である。また、前記マトリクス状塗布部 6 2 の移動は、図示しない移動
20 部としてのモータ等によって行われる。

前記基体供給部 6 1 の紐状基体 6 の 3 2 列の各列間の間隔、従って前記ローラ 6 6 の径は、該マトリクス状塗布部 6 2 の列間の間隔と、前記基体 6 の各列の長さは、4 8 行の前記塗布部 6 2 間の長さとは各々一致または関連付けるように形成されている。

- 25 本実施の形態に係る試料配布装置によれば、前記紐状基体 6 に対して、一度に 3 0 7 2 箇所、試料の配布を行うことができるので、一層効率が高い。

図 7 (a) は、第 3 の実施の形態に係る試料配布装置を示すものである。

該試料配布装置は、アーム部 6 7 および保持端 6 8 を有する塗布要素 6 9 を 2 行ずつ支持した櫛状支持部 7 0 を有する、2 行×4 8 列のマトリクス状塗布

部 7 1 を有するものである。該マトリクス状塗布部 7 1 を 1 6 個分平行に配列することによって、3 2 列×4 8 行のマトリクス状塗布部に相当することになる。

- 図 7 (b) および図 7 (c) に示すように、隣接するマトリクス状塗布部 7 1 間が、紐状基体 6 を配置する基体供給部 7 2 の隣接するローラ 7 3 および紐状基体 6 の間の間隙に、前記櫛状支持部 7 0 が通過可能な間隔をもつように、前記マトリクス状塗布部 7 1 を配列する。また、1 個の前記塗布要素 6 9 の保持端 6 8 間の間隔は、対応する紐状基体 6 の隣接する列間の間隔したがって、マイクロプレートの隣接するウェル 7 4 間の距離である。
- 10 本試料配布装置によれば、マイクロプレートの各ウェル 7 4 に挿入した前記保持端 6 8 を上方向に移動して、ウェル 7 4 上に引き抜き、前記アーム部 6 7 の上端が前記基体 6 のレベルを超えない高さまで保持端 6 8 を引き上げる。次に、該マトリクス状塗布部を前記基体 6 の各列間に、該列に沿って水平方向に移動して、該列間に挿入させる。次に、該マトリクス状塗布部を上方向に移動
- 15 させて、前記保持端 6 8 を前記紐状基体 6 に接触させることによって、一度に試料の塗布を行う。

- さらに、図 7 (d) は、前記アーム部 6 7 および保持端 6 8 を有する塗布要素 6 9 を、6 行ずつ、櫛状支持部 7 0 によって支持させて、例えば、6 行×4 8 列のマトリクス状に配列させたマトリクス状塗布部を示す。これらのマトリクス状塗布部を組み合わせる使用することにより、紐状基体 6 への塗布作業を
- 20 効率化することができる。なお、この場合には、前記紐状基体 6 の上側から一旦下降した後には上昇させて該紐状基体 6 と前記液体とを接触させることになる。

図 8 に、第 4 の実施の形態に係る試料配布装置を示す。

- 該試料配布装置は、8 列×1 2 行のマトリクス状に複数の塗布要素 7 5 が配列されたマトリクス状塗布部 7 6 を有するものである。該塗布要素 7 5 は、アーム部 7 7 および保持端 7 8 を有し、各々蓋部 7 9 を介してプレート状の支持部 8 0 に設けられている。前記マトリクス状塗布部 7 6 に設けられた前記各蓋部 7 9 は、別体に設けられたマイクロプレート 8 1 の基部 8 2 に穿設された 8 列×1 2 行のマトリクス状に配列された各ウェル 8 3 に一斉に嵌合して、該マ
- 25

マイクロプレート 81 の各ウェル 83 を密閉可能とするように設けられている。

該蓋部 79 を前記各ウェル 83 の開口部に嵌合させて各ウェル 83 を密閉した場合、該蓋部 79 の下側に設けられている各塗布要素 75 の保持端 78 は、該ウェル 83 の底部に接近するが接触しない状態となるように設けられている。

- 5 したがって、該マイクロプレート 81 の各ウェル 83 に溶液を収容した状態であれば、前記保持端 78 は、該マイクロプレート 81 内の液体に浸された状態となる。

- 該実施の形態に係るマトリクス状塗布部 76 を使用するには、例えば、予め、各種の DNA からなる検体を含有する懸濁液を、前記マイクロプレート 81 の各ウェル 83 に所定量ずつ収容しておく。次に、前記マトリクス状塗布部 76 の各保持端 78 に、予め、例えば、PCR 法に必要な試薬、例えば、DNA ポリメラーゼ等を保持した状態で、該マトリクス状塗布部 76 を、各塗布要素 75 が各ウェル 83 内に嵌合して密閉されるように前記マイクロプレート 81 上に載置する。

- 15 この状態で、PCR 法により、前記マイクロプレート 81 を所定温度での恒温状態に保つことによって、DNA の増幅を行う。DNA の増幅が終了した段階で、前記マトリクス状塗布部 76 を前記マイクロプレート 81 から脱着し、前述したような方法で、細長形状の基体に対して、該各 DNA を配布する処理を行うことができる。

- 20 本実施の形態によれば、前記各塗布部への DNA 等の試料の配布を、効率的、迅速、かつ高い信頼性で行うことができる。また、前記各蓋部で、前記マイクロプレートの各ウェルを密閉することができるので、各ウェル内にある液体の蒸発を防止することができる。

- 25 第 5 の実施の形態に係る基体活性化装置 84 について図 9 に基づいて説明する。

該基体活性化装置 84 は、前記基体を活性化して、該基体に固定化されるべき各試料の反応を促進するものである。

図 9 に示すように、該基体活性化装置 84 は、1 種または 2 種以上の各種試料が配布された紐状基体 86 が内部を走行可能に貫通するガラス管 85 と、

該紐状基体 8 6 の経路に沿って、走行可能に張力を加えて配置する図示しない基体供給部と、該基体供給部を駆動して前記管を通して前記基体を走行させる図示しない走行駆動部とを有する。

前記ガラス管 8 5 はその内部に活性化用溶液が収容可能となるように該ガラス管 8 5 の両端部 8 7, 8 8 が上方向に湾曲して形成されている。したがって、前記基体 8 6 が前記基体供給装置の 1 つのリール 8 9 から他のリール 9 0 を通過する際に、ある程度の張力を加えることによって、紐状基体 8 6 の縫れを防止することができる。長い時間、基体 8 6 を前記容器に浸すことができる。また、該活性化装置 8 4 を前記巻取りリール 2 3 の手前に設置することによって、活性化させた紐状基体 8 6 を提供することができる。

本装置 8 4 は、前記基体 8 6 の表面に存在するカルボキシル基(COOH-)またはその誘導基と、核酸が有するアミノ基とを反応させる際に、カルボキシル基またはその誘導基を活性化させるものである。このような活性化用試薬として E D A C (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide)) 等のカルボジイミド類、ヒドロキシイミド類等、塩化物等の水溶性の脱水縮合剤を用いて活性化が可能である。

該ガラス管 8 5 の長さは、例えば、120 cm であり、前記基体 8 6 を前記溶液 E D A C に 5 分間滞在させて、カルボキシル基またはその誘導基を活性化させる。その後、水または緩衝液(例えば、重炭酸ナトリウム緩衝液(Ph8.4))を加えて 1 5 分間程度処理し、活性化カルボキシル基と、固定化すべき核酸が有するアミノ基とを反応させる。ついで、1 % カゼイン含有 P B S 緩衝液を加え、残存する活性化カルボキシル基をブロックする。

以上説明した各実施の形態は、本発明をより良く理解させるために具体的に説明したものであって、別形態を制限するものではない。したがって、発明の主旨を変更しない範囲で変更可能である。例えば、各保持端およびアーム部からなる塗布要素の形状は、前述したような、下方向に直線的に先細りの形状に限られるものではなく、例えば、下方向に曲線的に先細りの形状であっても良い。

また、基体についても、必ずしも細長形状のものに限定する必要はなく、例

えば、平面状の基体についても適用することができる。また、櫛状塗布部およびマトリクス状塗布部の形状や、列数および行数についても前述の説明に限られるものではない。

さらに、前記基体供給装置として、基体を走行可能に配置する装置について
5 のみ説明したが、該場合に限られることなく基体を固定して配置する装置であっても良い。

また、以上の各装置、各構成要素、部品、物質等、例えば、アーム部、保持端、塗布部、基体、基体供給置機構、櫛状塗布部、マトリクス状塗布部、移動部等は、適当に変形しながら任意に組み合わせることができる。例えば、前記
10 各種の試料配布装置と基体活性化装置とを組み合わせることも可能である。

15

20

25

請 求 の 範 囲

1. 基体または収容部に配布すべき所定試料を含有する流動体を収容可能な複数の収容部からなる1以上の収容部の組と、前記収容部に収容された前記流動体に浸すことによって少量の前記流動体を保持可能な2以上の保持端が、
5 前記収容部の配列に応じて配列された塗布部を有する試料供給部と、前記基体および前記収容部と前記塗布部との間を、相対的に移動する移動部とを有するものである試料配布装置。
2. 前記塗布部は、前記試料供給部に対して着脱自在に設けられた請求項1に記載の試料配布装置。
- 10 3. 前記基体が糸状、紐状等の細長形状に形成されている場合には、該基体を前記保持端に保持されている流動体と接触可能となるように、前記保持端の配列に応じて定まる経路に沿って張力を加えて配置する基体供給部を有し、前記移動部は、前記保持端を前記基体に対して相対的に移動する塗布移動部を有する請求項1または請求項2のいずれかに記載の試料配布装置。
- 15 4. 前記基体供給部は、前記基体が前記経路に沿って走行可能であるように張力を加えて該基体を配置し、前記移動部は、該基体を該経路に沿って走行させる走行駆動部を有する請求項3に記載の試料配布装置。
5. 前記塗布部は、2以上の前記保持端が所定間隔を開けて櫛状に配列された櫛状塗布部である請求項1ないし請求項4のいずれかに記載の試料配布
20 装置。
6. 前記塗布部は、2以上の前記保持端が所定間隔を開けてマトリクス状に配列されたマトリクス状塗布部であり、前記基体供給部は、前記基体を、前記マトリクスの行方向に、または列方向に沿って縫うように張力を加えて配置するものである請求項3または請求項4のいずれかに記載の試料配布装置。
- 25 7. 前記塗布部は、薄板状またはシート状部材で形成された2以上の塗布要素からなり、各塗布要素は、上下方向に細長形状または下方向に先細り形状に形成されたアーム部と、前記アーム部に対して上方向または側方向に拡開するように前記シート状部材を折り曲げられて形成された前記保持端とを有するものである請求項1ないし請求項6のいずれかに記載の試料配布装置。

8. 前記塗布部は、薄板状またはシート状部材で形成された2以上の塗布要素からなり、各塗布要素は、上下方向に細長形状または下方向に先細り形状に形成されたアーム部と、孔またはスリットが形成された保持端とを有するものである請求項1または請求項7に記載の試料配布装置。

- 5 9. 前記塗布部は、2以上の塗布要素からなり、各塗布要素は、前記収容部の開口部に嵌合して該収容部を密閉可能とする蓋部と、該蓋部の下側に設けられ、該蓋部によって、前記収容部を密閉した際に、前記各収容部内に收容される保持端とを有するものである請求項1、請求項7または請求項8に記載の試料配布装置。

- 10 10. 前記基体供給部は、該基体に配布されるべき試料の基体上の配布位置の間隔と同一またはその整数倍の間隔で基体の配布位置間でのみ接触する尖った先端の複数の歯をもつ歯車状のローラを有し、該ローラに前記基体がかかけ渡されて設けられたものである請求項4ないし請求項9のいずれかに記載の試料配布装置。

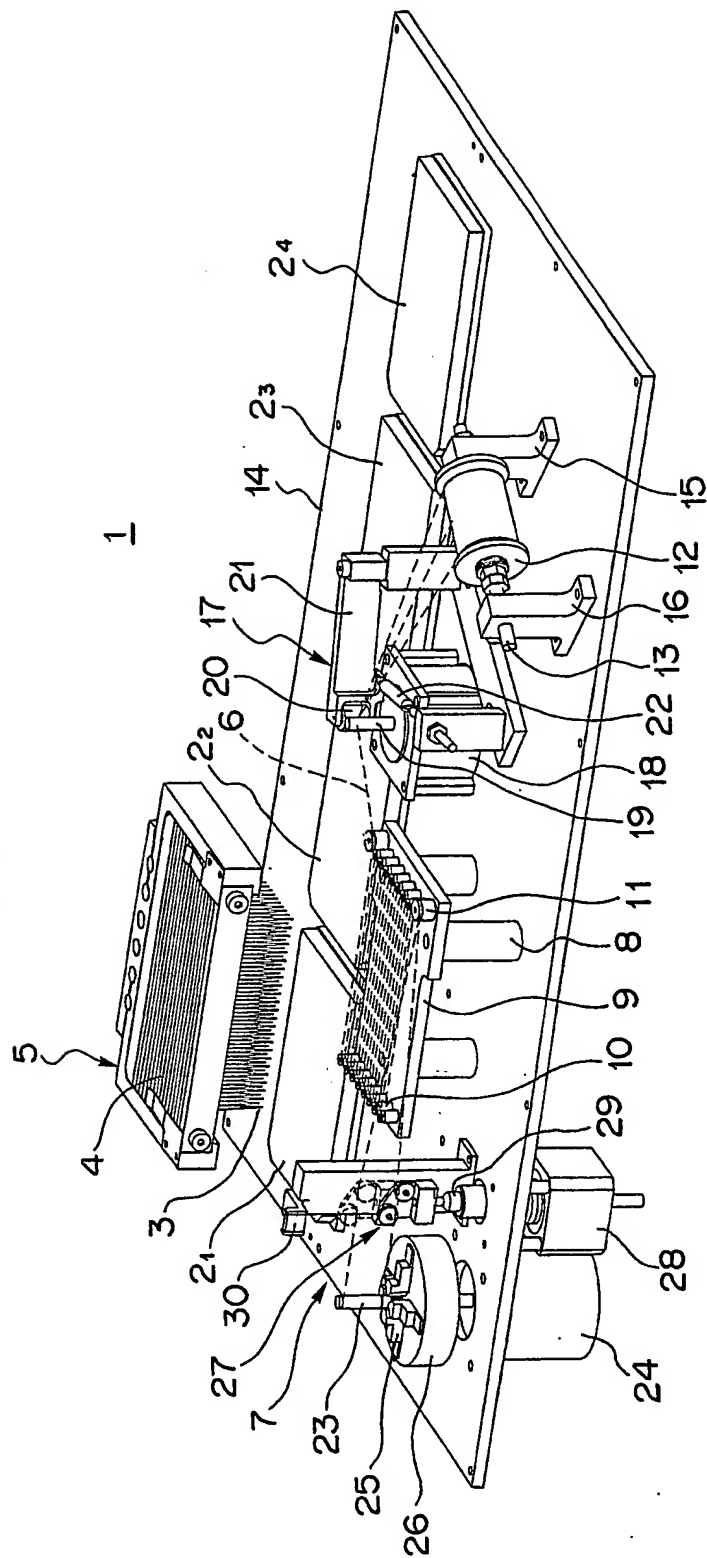
- 15 11. 矩形状の薄板またはシートの一縁部に平行な直線に沿って該縁部近傍を前記薄板またはシートの平面に沿った方向または該平面の法線方向に拡開するように折り曲げる折曲工程と、複数の保持端およびアーム部を形成するように、折り曲げた前記薄板またはシートを切断する切断工程とを有する塗布部製造方法。

- 20 12. 前記切断工程は、折り曲げた前記薄板またはシートについて、前記保持端が完全に切り離されるように、または、保持端が所定間隔で櫛状に配列されるように切断する請求項11に記載の塗布部製造方法。

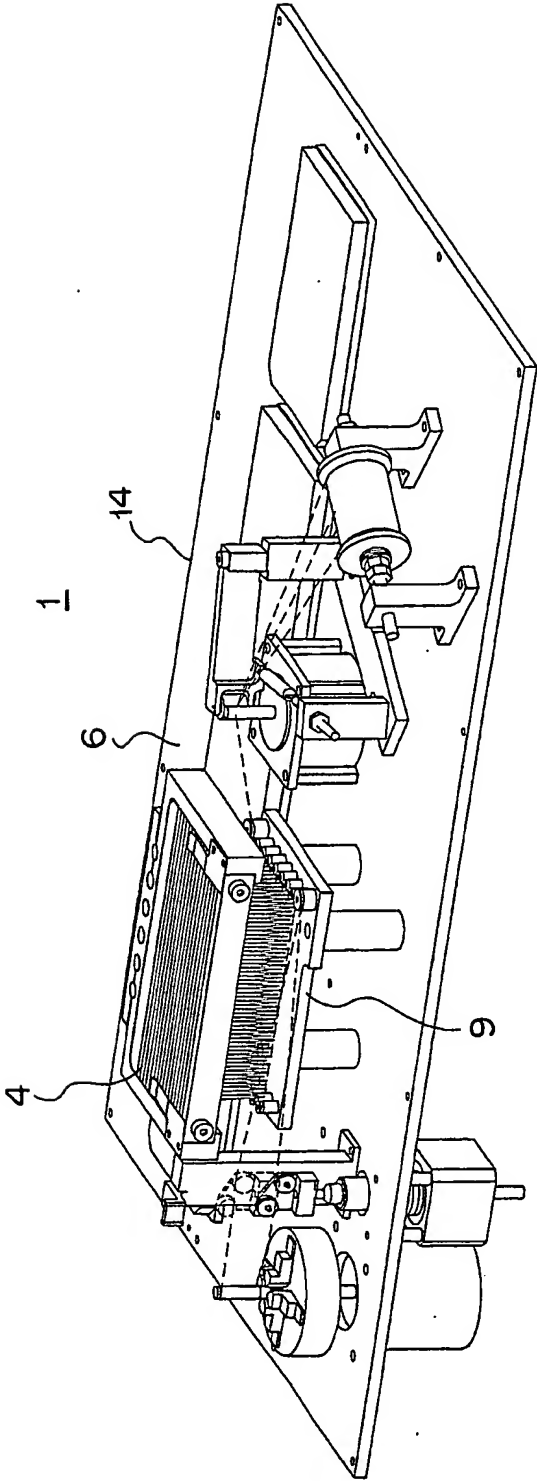
- 25 13. 基体または収容部に配布すべき所定試料を含有する流動体を收容する複数の収容部からなる1以上の収容部の組に対して、前記収容部の配列に応じて配列された塗布部の2以上の保持端を、相対的に移動させて前記収容部に收容されている流動体に浸すことによって、少量の前記各流動体を前記保持端に保持させる保持工程と、前記保持端と前記基体または前記収容部との間を相対的に移動して、前記保持端に保持されている前記流動体を、前記基体または1以上の収容部の組に配布する配布工程とを有する試料配布方法。

- 1 4. 前記方法は、使用した前記塗布部を除去して、新しい塗布部と入れ替えて用いる再生工程を有する請求項 1 3 に記載の試料配布方法。
- 1 5. 前記配布工程は、前記基体が糸状、紐状等の細長形状である場合には、前記保持端に保持されている流動体と接触可能となるように前記保持端
5 の配列に応じて定まる経路に沿って張力を加えて配置された基体に沿って相対的に前記保持端を移動させる移動工程を有する請求項 1 3 に記載の試料配布方法。
- 1 6. 前記移動工程は、前記基体に張力を加えて前記経路に沿って走行させる走行工程を有する請求項 1 5 に記載の試料配布方法。
- 10 1 7. 前記走行工程は、前記塗布部が 2 以上の前記保持端を所定間隔を開けて櫛状に配列されているものである場合には、前記基体は、該配列方向に沿った経路を走行する請求項 1 6 に記載の試料配布方法。
- 1 8. 前記走行工程は、前記塗布部が、前記 2 以上の保持端が所定間隔を開けてマトリクス状に配列されたものである場合には、前記基体は、前記マ
15 トリクスの行方向または列方向に沿って、行間または列間を縫うようにして走行する請求項 1 6 に記載の試料配布方法。
- 1 9. 前記保持工程の後、前記保持端を他の 1 以上の収容部の組に相対的に移動させて、前記各収容部に収容されている流動体に浸すことによって、前記保持端に保持されている流動体を、他の流動体と混合し、希釈化し、または
20 変更する工程を有する請求項 1 3 に記載の試料配布方法。
- 2 0. 1 種または 2 種以上の各種試料が配布された糸状、紐状等の細長形状の基体が内部を走行可能に貫通する管と、該管の形状によって定まる基体の経路に沿って、走行可能に張力を加えて配置する基体供給部と、該基体供給部を駆動して前記管を通して前記基体を走行させる走行駆動部とを有するとと
25 もに、該管はその内部に活性化用溶液が収容可能となるように該管の両端部が上方向に湾曲して形成された基体活性化装置。

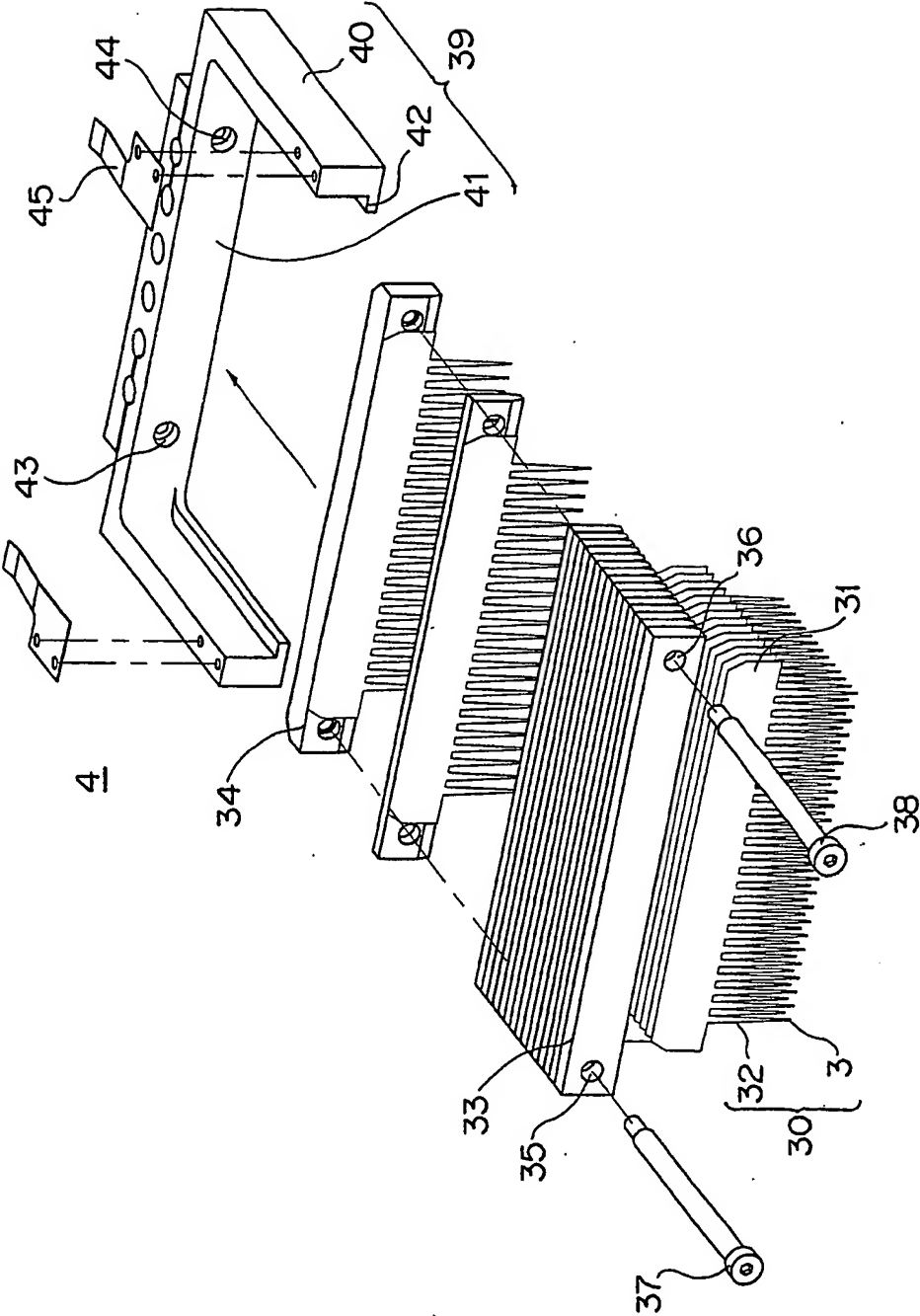
第1図



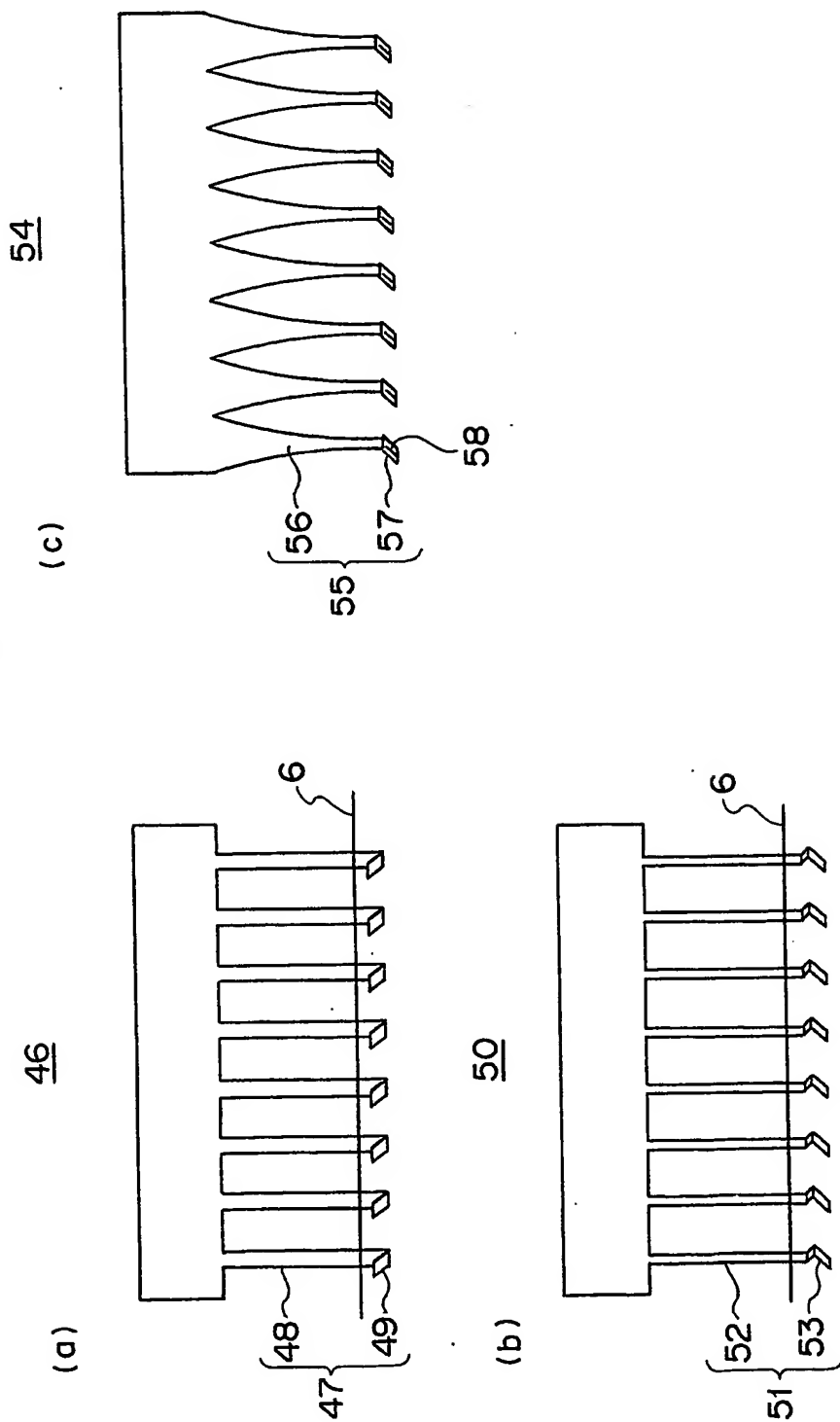
第2図



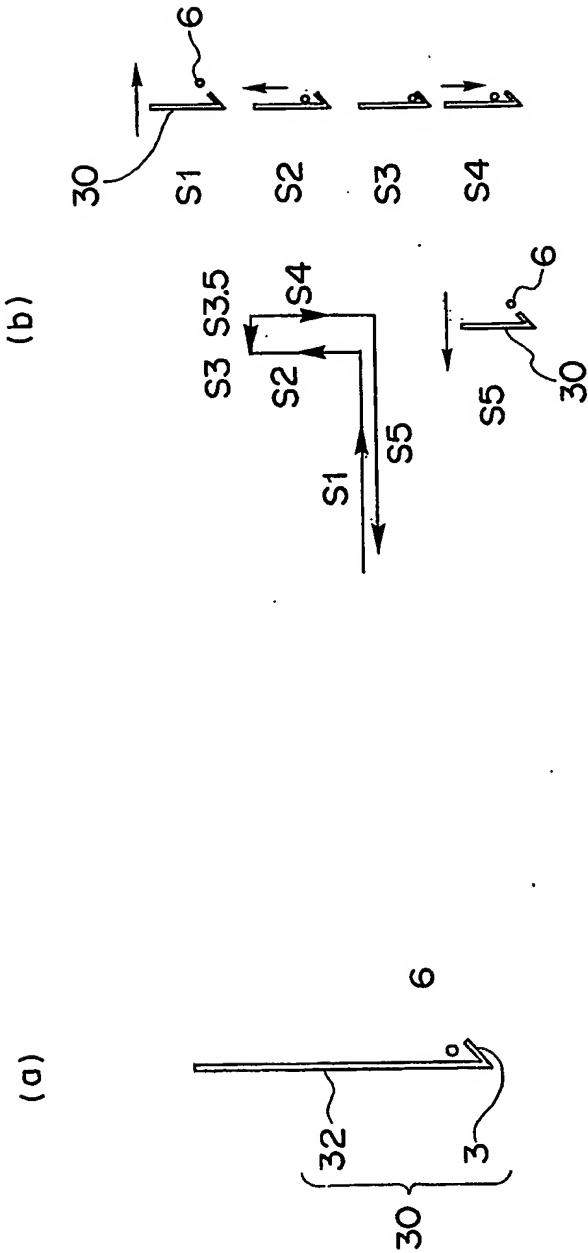
第 3 图



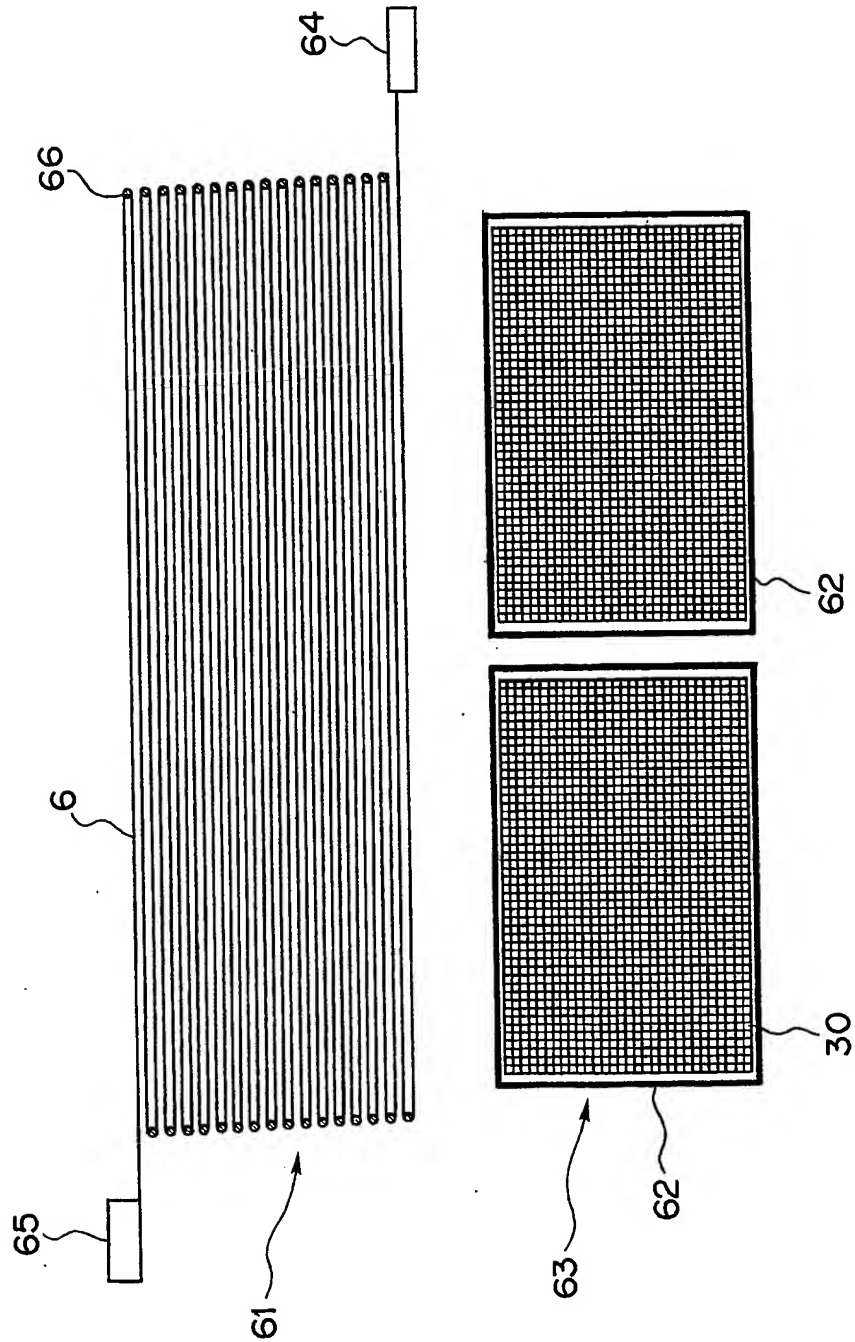
第4図



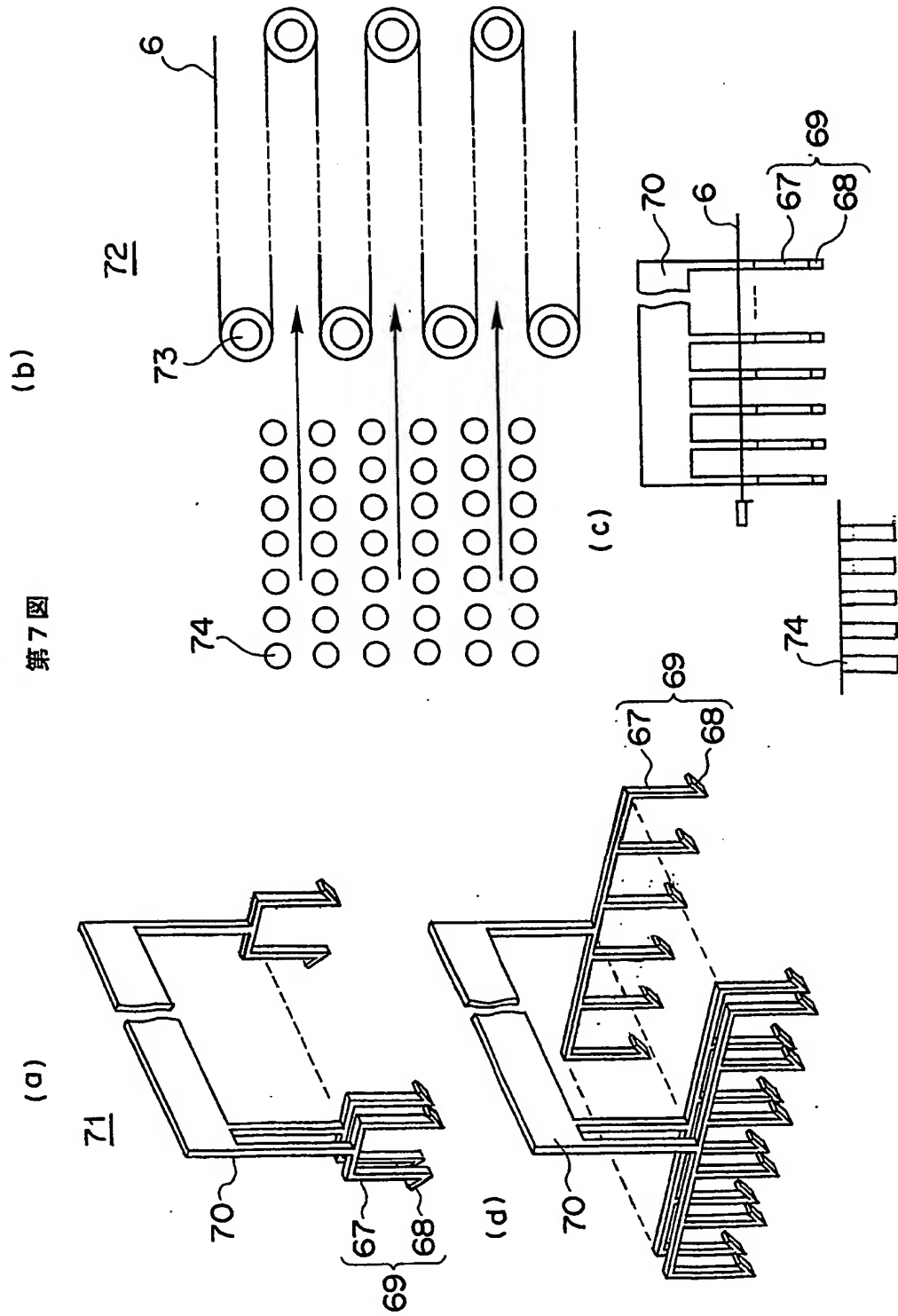
第5図



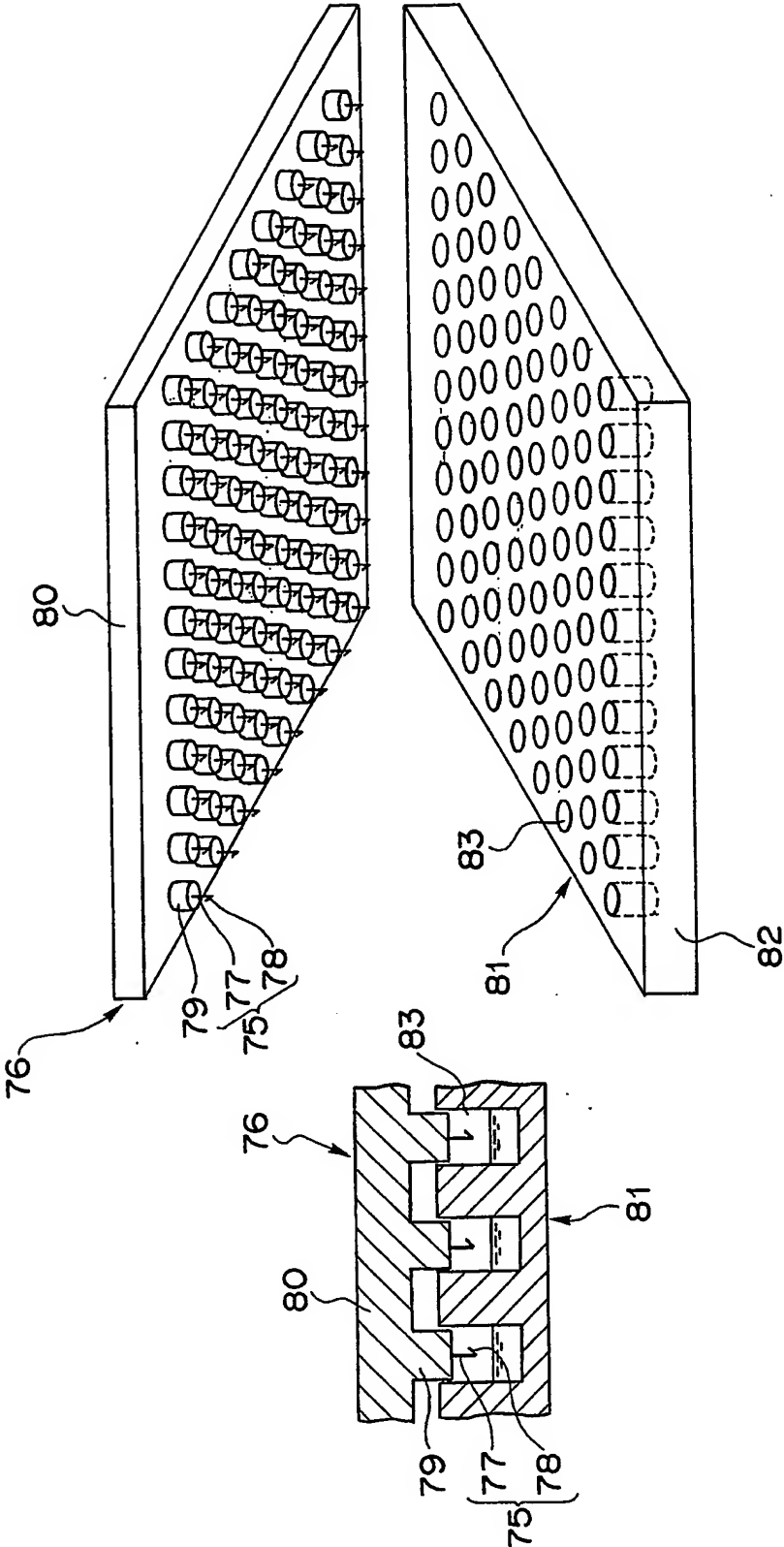
第6図 60



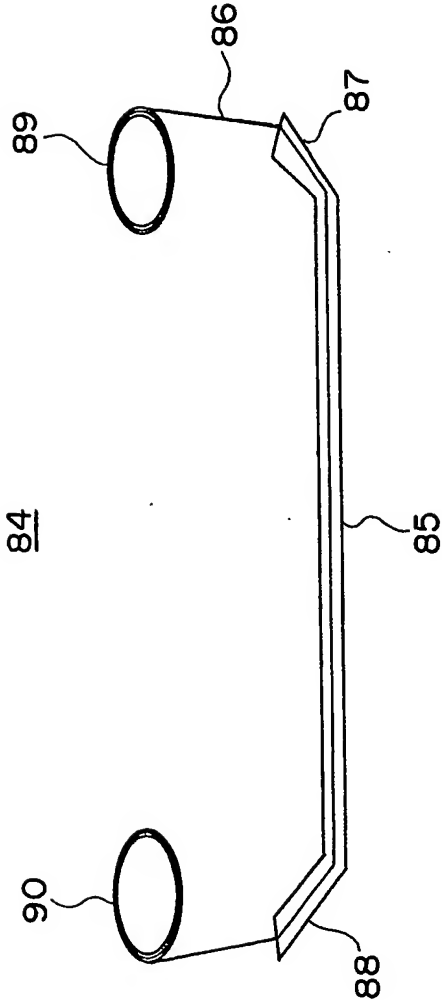
第7図



第 8 図



第9図



- 1、60…試料配布装置
- 2₁、2₂、2₃、2₄、81…マイクロプレート(1組の収容部)
- 3、49、53、(68)、78…フック(保持端)
- 4…塗布部
- 5、63…試料供給部
- 6、86…紐状基体
- 7、61、72…基体供給部
- 10、11、20、73…ローラー
- 12…リール、
- 30、47、51、55、69、75…塗布要素
- 31、46、50、54…櫛状塗布部
- 32、48、52、56、67、77…アーム部
- 33、34…取付用スペーサ
- 62、71、76…マトリクス状塗布部
- 83…ウェル
- 84…基体活性化装置

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/06618

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ G01N33/53, 33/543, 1/00, 35/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ G01N33/53, 33/543, 1/00, 35/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2003
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2003 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2001-99847 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 13 April, 2001 (13.04.01), (Family: none)	1, 5, 13, 19 2-4, 6-12, 14-18, 20
X A	JP 2001-249130 A (Hitachi Software Engineering Co., Ltd.), 14 September, 2001 (14.09.01), & US 2001/0034027 A	1, 5, 13, 19 2-4, 6-12, 14-18, 20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 08 August, 2003 (08.08.03)	Date of mailing of the international search report 26 August, 2003 (26.08.03)
---	--

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ G01N33/53, 33/543, 1/00, 35/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ G01N33/53, 33/543, 1/00, 35/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2003年
日本国登録実用新案公報	1994-2003年
日本国実用新案登録公報	1996-2003年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP 2001-99847 A (富士写真フイルム株式会社) 2001. 04. 13 (ファミリーなし)	1, 5, 13, 19 2-4, 6-12, 14- 18, 20
X A	JP 2001-249130 A (日立ソフトウェアエンジニア リング株式会社) 2001. 09. 14 & US 2001/0034027 A	1, 5, 13, 19 2-4, 6-12, 14- 18, 20

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 08. 03

国際調査報告の発送日

26.08.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

亀田 宏之

2J

9015

電話番号 03-3581-1101 内線 3251

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.